



Nota Técnica Conjunta SBIm/SBI/SBMT - 03/07/2023

Vacina DENGUE 1,2,3 e 4 (atenuada) QDENGAR®

Há 40 anos, o Brasil sofre com sucessivas epidemias de dengue, que causam milhares de episódios de adoecimento, óbitos, sobrecarga dos serviços de saúde e prejuízos sociais e econômicos inestimáveis.

Na ausência de tratamento específico, o manejo da dengue é baseado no reconhecimento de sinais de alarme e gravidade, o que demanda organização dos sistemas de saúde e capacitação dos profissionais responsáveis pelo atendimento. A prevenção da transmissão é dificultada pelo desenvolvimento de resistência do mosquito transmissor (*Aedes aegypti*) a inseticidas. Além disso, apesar das perspectivas positivas, o método de liberação de mosquitos contaminados pela bactéria Wolbachia — que reduz a possibilidade de desenvolvimento de arbovírus no mosquito — ainda não é aplicado em escala suficiente.

A recente aprovação da vacina QDENGAR® pela ANVISA, seguindo decisões anteriores da EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration) e UK MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), proporciona uma nova ferramenta para prevenção da dengue.

Neste contexto, o conjunto das sociedades científicas (SBIm, SBMT e SBI) apoiam a recomendação da adoção da vacina QDENGAR®, que, combinada às estratégias de combate vetorial, colabora para reduzir o risco de infecção e da morbimortalidade pela doença. Não menos importante será a análise



para incorporação desta vacina pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), contemplando também estratégias de monitoramento e avaliação de efetividade e segurança, seguindo os padrões científicos preconizados.

Epidemiologia da dengue

A dengue pode ser causada por quatro sorotipos virais (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), cuja prevalência pode variar em função de diferenças geográficas, países, regiões, estações do ano e ao longo do tempo.

A dengue representa uma ameaça significativa à metade da população mundial. Um estudo sobre a prevalência da enfermidade estima que 3,9 bilhões de pessoas, em mais de 125 países, correm risco de infecção pelo vírus.

Os riscos para a infecção são relacionados ao comportamento da população em relação à exposição ao vetor, à implementação de medidas eficazes de controle dos vetores na comunidade, a mudanças climáticas que facilitam sua multiplicação, bem como à adaptabilidade dos mosquitos a novos ambientes e climas.

A infecção pode ocorrer em pessoas de todas as idades e é uma das principais causas de doenças graves entre as crianças em alguns países da América Latina e da Ásia.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram anualmente de 100 a 400 milhões de infecções pela dengue e cerca de 20 mil mortes, motivos que levaram a entidade a apontar, em 2019, a doença como uma das dez maiores ameaças à saúde global. A incidência vem crescendo

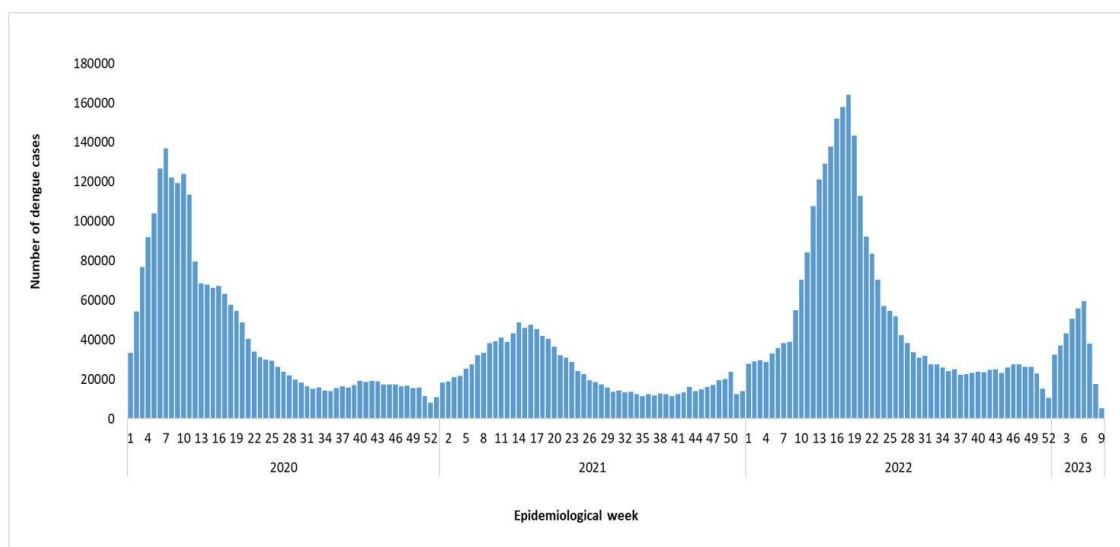


dramaticamente nas últimas décadas: ainda de acordo com estimativas da OMS, o número de casos saltou de 505.430 casos, em 2000, para 5,2 milhões, em 2019. Importante ressaltar que grande parte dos infectados é assintomático ou apresenta sintomas leves, portanto, a real incidência é desconhecida, por subnotificação ou por diagnósticos equivocados como outra doença febril.

A dengue é endêmica em mais de 100 países de cinco Regiões da OMS: África, Mediterrâneo Oriental, Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental — as três últimas concentram cerca de 70% da carga global. No entanto, apesar de classicamente ocorrer em países de clima tropical e subtropical, principalmente em áreas urbanas e semiurbanas, a doença tem se disseminado para novas regiões previamente livres da enfermidade, entre as quais a Europa e os Estados Unidos, onde surtos explosivos foram registrados a partir de 2010, com identificação de transmissão autóctone.

A dengue hemorrágica tornou-se uma das principais causas de hospitalização e morte entre crianças e adultos em alguns dos países da América Latina.

Distribuição dos casos suspeitos por semana epidemiológica (SE) nas Américas, de 01/01/2020 a 04/03/2023:



Source: PAHO/WHO Health Information Platform for the Americas (PLISA per its acronym in Spanish) as provided by Ministries and Institutes of Health of the countries and territories of the Region of the Americas. Washington DC: PAHO.

O Brasil tem uma elevada prevalência de dengue. Em 2022, de acordo com o Ministério da Saúde, o país registrou mais de 1,4 milhão de casos de dengue (representando um aumento de 162,5% em comparação com 2021), mais de 1.400 casos de dengue grave e mais de 1.000 mortes. Até a Semana Epidemiológica 22 (entre 28 de abril e 03 de junho) de 2023, foram notificados 1.379.983 casos suspeitos e 635 óbitos estavam sob investigação. No país, nos últimos anos, tem havido predominância na circulação dos sorotipos 1 e 2, com expansão da área de transmissão para regiões sem experiência prévia de epidemias de dengue, como o Sul do país e municípios do interior.

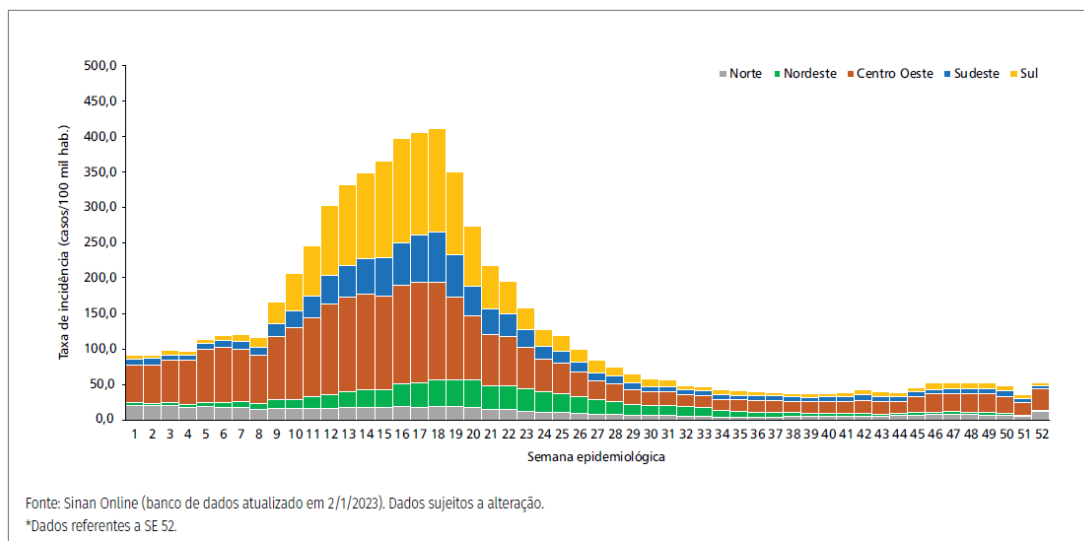


FIGURA 2 Distribuição da taxa de incidência de dengue por Região, Brasil, SE 1 a 52/2022*

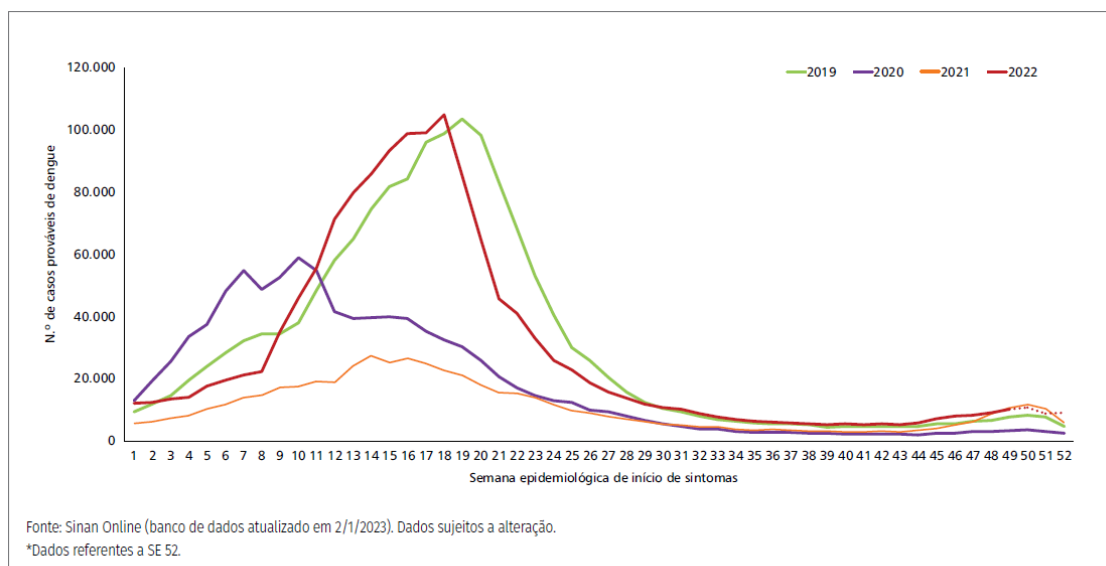


FIGURA 1 Curva epidêmica dos casos prováveis de dengue, por semanas epidemiológicas de início de sintomas, Brasil, 2019 a 2022*

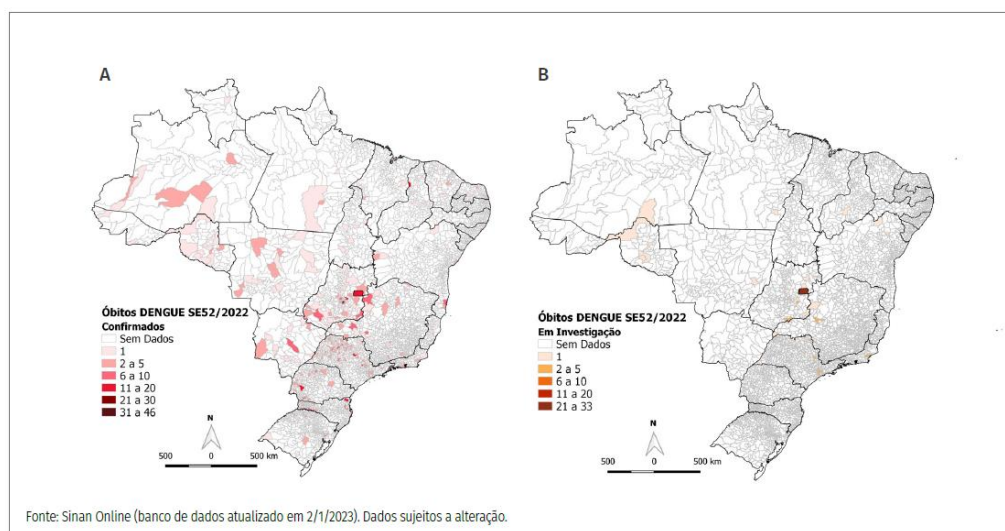


FIGURA 3 Distribuição de óbitos confirmados e em investigação por dengue, por município, Brasil, SE 1 a 52/2022

Fonte: Boletim epidemiológico 01 (janeiro de 2023). Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022.

Transmissão

A transmissão se dá pela picada de mosquitos fêmeas infectadas do gênero *Aedes* e da espécie *aegypti*. Ainda que outras espécies do gênero *Aedes* também possam atuar como vetores (como o *A. albopictus*), a contribuição é secundária.

Após alimentar-se do sangue de pessoa infectada pelo DENV em período de viremia (mesmo que assintomática), o vírus se replica no intestino médio do mosquito e se dissemina em 8 a 10 dias para tecidos secundários, como as glândulas salivares. Uma vez infeccioso, o mosquito poderá transmitir o vírus pelo resto da vida. A maioria dos infectados permanece virêmico por 4 a 5 dias, mas a viremia pode durar até 12 dias, o que representa período considerável de risco de transmissão do homem para o mosquito.



Embora o principal modo de transmissão envolva mosquitos vetores, existem evidências da possibilidade de transmissão vertical (da gestante para o feto). A gravidade das consequências para a gestação e o feto correlacionam-se ao momento da infecção durante a gravidez e incluem sofrimento fetal, parto prematuro e/ou nascimento de bebês de baixo peso. Há também raros relatos de transmissão por meio de hemoderivados.

Quadro clínico

Na década de 1970, a dengue clínica foi classificada como febre da dengue (FD) e febre hemorrágica da dengue (FHD). A classificação foi muito criticada quanto aos critérios de definição de caso e aplicabilidade, o que levou a OMS a publicar, em 2009, uma nova diretriz que categoriza as apresentações clínicas como dengue ou dengue grave. A nova classificação tem se mostrado mais fiel à evolução clínica dos pacientes e facilita o gerenciamento de casos, com a inclusão de sinais de alerta como critérios diagnósticos para casos prováveis e potencialmente graves de dengue, orientando melhor o monitoramento dos pacientes.

Qualquer um dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) é capaz de causar tanto o quadro clínico da dengue clássica como da dengue com sinais de alerta e da dengue grave.

Classificação 2009 da OMS de 2009:

1. Dengue:

- a. Sem sinais de alerta — febre acompanhada por dois ou mais dos seguintes sintomas:

- náuseas;
- vômitos;
- rash cutâneo;
- dores pelo corpo (mialgia, dor retro-ocular, cefaleia);
- leucopenia;
- prova do laço positiva.

b. Com sinais de alerta (exigem observação e pronta intervenção médica) — presença de pelo menos um dos seguintes sinais:

- dor abdominal;
- vômitos persistentes;
- derrames cavitários;
- sangramento de mucosas;
- letargia e cansaço;
- hepatomegalia (>2,0cm);
- aumento rápido do hematócrito com queda rápida do número de plaquetas.

2. Dengue grave — presença de pelo menos um dos seguintes sinais:

- sinais de extravasamento plasmático como hipotensão severa, choque e insuficiência respiratória por acúmulo de líquido;
- hemorragia grave:



- disfunção ou falência de órgãos:
 - alterações hepáticas (AST ou ALT >1000U);
 - alterações neurológicas (perda da consciência);
 - falência cardíaca.

A recuperação de uma infecção por um sorotipo proporciona imunidade vitalícia apenas contra esse sorotipo e aumenta o risco de doença grave em uma eventual exposição posterior a qualquer um dos outros sorotipos.

Nos casos sintomáticos, após período de 4 a 10 dias de incubação, as manifestações mais comuns são febre alta, cefaleia, dor retro-ocular, adenomegalia, mialgia e artralgia, náuseas e “rash” cutâneo, com recuperação em até 2 semanas (em média 2 a 7 dias). No entanto, alguns pacientes apresentarão um quadro bifásico em que, após o desaparecimento da febre, surgem os sinais de alarme ou de dengue grave. A presença destes sinais e sintomas indica a necessidade de hospitalização e representa risco aumentado de evolução para o óbito.

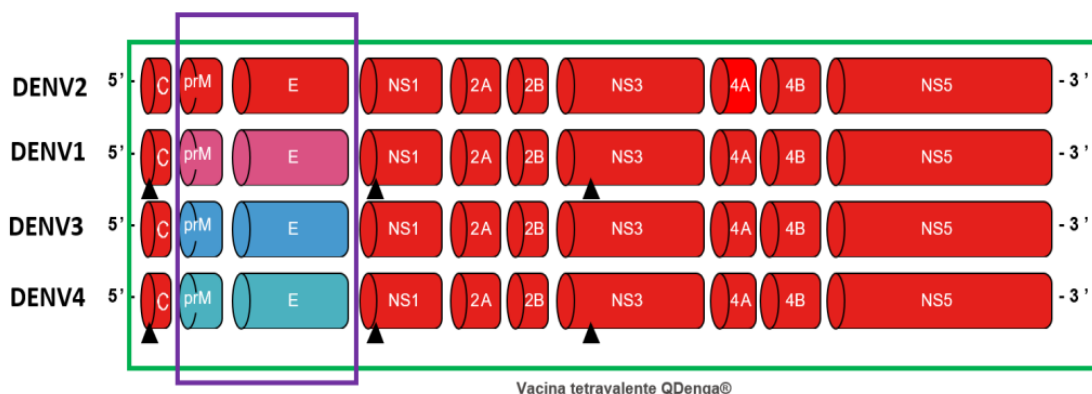
Não há medicação específica contra o vírus da dengue: o tratamento é essencialmente sintomático, associado à uma vigorosa hidratação,. A detecção precoce e o acesso a cuidados médicos adequados são essenciais para a redução da morbimortalidade.

A vacina

A QDENGGA® é uma vacina atenuada tetravalente contra os quatro sorotipos da dengue. Baseia-se na tecnologia de DNA recombinante, a partir do

sorotipo atenuado DENV-2, que fornece a estrutura genética (*backbone*) para todos os quatro componentes virais da vacina.

A cepa vacinal DENV-2 (TDV-2) é composta pelo vírus isolado de um paciente, modificado e atenuado em laboratório pela inoculação em culturas celulares. As outras três cepas vacinais (TDV-1, TDV-3 e TDV-4) são “quimeras” geradas pela substituição dos genes que codificam as proteínas do envelope (E) e da pré-membrana (prM) da cepa TDV-2 pelos genes correspondentes das cepas selvagens DENV-1, DENV-3 e DENV-4.



C: capsídeo; E: envelope; NS: não estrutural; prM: pré-membrana.

Dados de eficácia

A Anvisa aprovou QDENGGA® (TAK-003) com base nos resultados de 19 estudos de Fases 1, 2 e 3 com mais de 28.000 sujeitos (crianças e adultos, incluindo análise de seguimento por 4,5 anos dos dados clínicos de um estudo global de Fase 3 (Estudo de Eficácia da Imunização Tetravalente contra Dengue - TIDES, do inglês *Tetravalent Immunization against Dengue Efficacy Study*) duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que avaliou a segurança e eficácia de duas doses da vacina na prevenção da dengue



sintomática, confirmada por testes laboratoriais, de qualquer gravidade e devido a qualquer dos quatro sorotipos do vírus da dengue.

O ensaio de desenvolvimento da vacina incluiu 20.099 crianças e adolescentes saudáveis de 4 a 16 anos residentes em países endêmicos, que foram estratificados por região (Ásia-Pacífico ou América Latina) e idade (4 a 5 anos, 6 a 11 anos, ou 12 a 16 anos). Os participantes foram randomizados 2:1 (vacina: placebo) para receber duas doses de 0,5 ml de vacina ou placebo nos meses 0 e 3 (intervalo de 90 dias) por via subcutânea. Do grupo que recebeu vacina, 94,8% receberam as duas doses e foram incluídos na análise por protocolo.

A autorização da vacina para faixas etárias acima de 16 anos baseou-se na extrapolação de dados de imunogenicidade de estudos realizados em locais endêmicos (DEN-301) e não-endêmicos (DEN-304), aplicando os critérios de *immunobridging*, em que foi verificada não inferioridade na resposta imunogênica para a população entre 17 e 60 anos.

O TIDES foi dividido em três partes e ainda está em andamento com a inclusão de duas extensões: a Parte 4, que avaliará a eficácia e segurança durante 13 meses após o reforço da vacinação, e a Parte 5, que avaliará a eficácia e segurança a longo prazo, durante um ano após a conclusão da Parte 4. As partes 4 e 5 estão sendo realizadas em países endêmicos da América Latina (Brasil, Colômbia, Panamá, República Dominicana e Nicarágua) e da Ásia (Filipinas, Tailândia e Sri Lanka), onde a dengue hemorrágica é uma das principais causas de doença grave e de morte entre as crianças.



A Parte 1 avaliou a eficácia da vacina na prevenção do desfecho primário (dengue sorologicamente confirmada – DCV - por qualquer sorotipo do vírus da dengue) de 30 dias até 12 meses após a segunda dose.

A Parte 2 avaliou os desfechos secundários de eficácia (eficácia por sorotipo, por serostatus inicial e por gravidade) de 30 dias até 18 meses após a segunda dose.

A Parte 3 avaliou a eficácia e segurança ao longo de 4,5 anos, de acordo com as recomendações da OMS.

A DCV foi definida como doença febril ou clinicamente suspeita de dengue com um resultado positivo de RT-PCR específico do sorotipo. A gravidade da DCV foi avaliada com o uso de duas abordagens: revisão cega pelo comitê de julgamento de casos de dengue (do inglês *Dengue Case Adjudication Committee* [DCAC]) sob critérios predefinidos; e um programa de análise de dados de acordo com os critérios de 1997 da OMS para a dengue hemorrágica (DH), que são a coexistência de quatro sinais e sintomas definidos (febre, manifestações hemorrágicas, trombocitopenia e evidências de extravasamento plasmático).

Resultados

O desfecho primário do estudo TIDES foi alcançado, demonstrando que a eficácia vacinal (EV) foi de 80,2% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 73,3 a 85,3; $P < 0,001$) 12 meses após a segunda dose, sendo semelhante em todas as faixas etárias, mas com diferenças entre soronegativos e soropositivos basais (74,9% entre os participantes inicialmente soronegativos versus 82,2% nos soropositivos). Foi observada queda de eficácia no segundo ano, e a



eficácia cumulativa foi de 73,3% (IC 95%: 66,5 a 78,8) 18 meses após a vacinação e de 72,7% (IC 95%: 67,1 a 77,3) cerca de 27 meses desde a primeira dose.

Os resultados dos desfechos secundários 18 meses após a vacinação mostraram que EV foi de 76,1% (IC 95% 68,5 a 81,9) em indivíduos inicialmente soropositivos e de 66,2% (IC 95%: 49,1 a 77,5) em indivíduos inicialmente soronegativos. Além disso, a EV foi de 90,4% (IC 95%: 82,6 a 94,7) para a hospitalização por dengue e 85,9% (IC 95%: 31,9 a 97,1) para a dengue hemorrágica, embora tenham sido identificadas variações na EV de acordo com o sorotipo do vírus da dengue:

Eficácia geral contra dengue confirmada sorologicamente

Sorotipo	Eficácia	IC 95%
DENV-1	69,8%	54,8 a 79,9
DENV-2	95,1%	89,9 a 97,6
DENV-3	48,9%	27,2 a 64,1
DENV-4	51,0%	-69,4 a 85,8

No final da Parte 3, no estudo de seguimento de 4,5 anos após D2, a vacina demonstrou que, apesar de ter ocorrido uma queda durante esse período, a eficácia contra hospitalização e contra dengue em geral, independentemente de status sorológico basal, permaneceu satisfatória e sustentada. No geral, foram reportados 1.007 casos de DCV confirmados por RT-PCR, dos quais 188 levaram a hospitalizações.

A EV por sorotipo variou, mas o padrão de eficácia satisfatório foi observado contra os quatro sorotipos na população soropositiva e contra os dois sorotipos mais comuns (DENV-1 e 2) na população soronegativa.

A eficácia contra DENV-4 não pôde ser demonstrada devido às baixas incidências de infecção pelo sorotipo, mas não foi observada hospitalização/dengue hemorrágica/dengue grave nos participantes que receberam a vacina durante os últimos 18 meses do estudo.

Eficácia contra DCV até 57 meses após D1 (Tricou et al. 2022)

	Placebo (n=6.687) DCV (por 100 pessoas- anos)	Vacina (n=13.380) DCV (por 100 pessoas- anos)	EV (IC 95%)
Geral	547 (1,9)	442 (0,7)	61,2 (56,0 a 65,8)
Soronegativos	153 (1,9)	147 (0,9)	53,5 (41,6 a 62,9)
Soropositivos	394 (1,9)	295 (0,7)	64,2 (58,4 a 69,2)

DCV nos últimos 18 meses (Tricou et al. 2022)

	Placebo (n=6,317) DCV (por 100 pessoas- anos)	Vacina (n=12,704) DCV (por 100 pessoas- anos)	EV (IC 95%)
Geral			
Ano 4	42 (0,8)	33 (0,3)	62,8 (41,4 a 76,4)
Últimos 18 meses (incluindo o ano 4)^a	52 (0,6)	49 (0,3)	55,7 (34,5 a 70,0)
Soronegativos			
Ano 4	13 (0,9)	11 (0,3)	60,2 (11,1 a 82,1)
Últimos 18 meses (incluindo o ano 4)^a	17 (0,8)	19 (0,4)	46,9 (-2,1 a 72,4)
Soropositivos			
Ano 4	29 (0,7)	22 (0,3)	64,1 (37,4 a 79,4)
Últimos 18 meses (incluindo o ano 4)^a	35 (0,6)	30 (0,2)	59,6 (34,2 a 75,2)
^a Esse período geralmente inclui o 4º ano. Os últimos seis meses de seguimento não foram uniformes para todos os participantes.			

Eficácia contra hospitalização por DCV até 57 meses após D1 (Tricou et al. 2022)

	Placebo (n=6.687) Hospitalização por DCV (por 100 pessoas-anos)	Vacina (n=13.380) Hospitalização por DCV (por 100 pessoas-anos)	EV (IC 95%)
Geral	142 (0,5)	46 (<0,1)	84.1 (77,8 a 88,6)
Soropositivos	41 (0,5)	17 (0,1)	79.3 (63,5 a 88,2)
Soronegativos	101 (0,5)	29 (<0,1)	85.9 (78,7 a 90,7)

Hospitalização por DCV nos últimos 18 Meses (Tricou et al. 2022)

	Placebo (n=6.317) Hospitalização por DCV (por 100 pessoas-anos)	Vacina (n=12.704) Hospitalização por DCV (por 100 pessoas-anos)	EV (IC 95%)
Geral			
Ano 4	13 (0,2)	1 (<0,1)	96.4 (72,2 a 99,5)
Últimos 18 meses (incluindo o ano 4)^a	15 (0,2)	2 (<0,1)	93.7 (72,4 a 98,6)
Soronegativos			
Ano 4	5 (0,3)	0 (0,0)	100 (não estimado)
Últimos 18 meses (incluindo o ano 4)^a	5 (0,2)	0 (0,0)	100 (não estimado)
Soropositivos			
Ano 4	8 (0,2)	1 (<0,1)	94,0 (52,2 a 99,3)
Últimos 18 meses (incluindo o ano 4)^a	10 (0,2)	2 (<0,1)	90,4 (56,4 a 97,9)
^a Esse período geralmente inclui o 4º ano. Os últimos 6 meses de seguimento não foram uniformes para todos os participantes.			

Imunogenicidade

Um grande estudo de fase 2, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou a segurança e a imunogenicidade da vacina. A vacina induziu a produção de anticorpos neutralizantes que persistiram por pelo menos 4 anos após a



vacinação, independentemente do status sorológico basal, contra os quatro sorotipos DENV.

No estudo TIDES, os Títulos Geométricos Médios (TGM) foram semelhantes aos observados em estudos anteriores. Na Parte 1 do estudo, 99,5% dos participantes que eram soronegativos basais tiveram soropositividade para os quatro sorotipos um mês após a segunda dose da vacina. Os maiores TGM de anticorpos neutralizantes foram observadas contra o DENV-2, independentemente do estado sorológico basal.

TGMs induzidos pela vacina por sorotipo da DENV (Biswal et al. 2020)

	Dia 120 (1 mês após D2)		Dia 270		Dia 450	
	Soropositivo	Soronegativo	Soropositivo	Soronegativo	Soropositivo	Soronegativo
DENV-1	2115	184	1446	87	1243	77
DENV-2	4897	1730	3691	929	2993	656
DENV-3	1761	228	1088	72	799	53
DENV-4	1129	144	778	64	817	64

Segurança

A vacina demonstrou boa tolerabilidade, sem evidência de aumento da incidência de doença grave em pacientes soronegativos e sem riscos de segurança importantes identificados até o momento.

Na Parte 1, nos 12 meses após a vacinação, a vacina foi bem tolerada e nenhum risco de segurança importante foi identificado. Ocorreram cinco eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização graves (ESAVIG), dos quais quatro foram no grupo placebo (0,1%) e um no grupo da vacina (<0,1%): dois casos de hipersensibilidade, dois casos de dengue e um



de dengue hemorrágica. Os cinco casos foram considerados relacionados ao produto investigativo (seja a vacina ou o placebo).

Os ESAVI espontâneos foram semelhantes nos dois grupos (18,3% no grupo da vacina vs 18,7% no grupo placebo), com mais frequência nas quatro primeiras semanas após a administração de qualquer dose. Os principais foram nasofaringite (2,7% vs 3,0%, infecção do trato respiratório superior (2,6% vs 2,9%) e infecção viral (1,1% vs 0,9%). Já os ESAVI locais foram mais comuns no grupo que recebeu a vacina (36,7% vs 25,7%).

Mesmo após análise cumulativa na Parte 2, 18 meses após a vacinação, não houve alteração no padrão de segurança. As taxas acumuladas de ESAVIG foram semelhantes (4,0% entre os vacinados e 4,8% nos que receberam placebo) e não houve casos adicionais de ESAVIG. As infecções representaram as razões mais frequentes que levaram às ESAVIG.

Ao final da segunda parte, 20 indivíduos (<0,1% do grupo de segurança) se retiraram do estudo em decorrência de 21 ESAVI. Entre os participantes, 14 receberam a vacina e seis receberam placebo.

Houve seis óbitos durante as Partes 1 e 2 do estudo (durante 18 meses após a vacinação), todos considerados pelos investigadores como não relacionados às vacinas.

Casos de viremia pela vacina foram observados em 34 (7%) dos 479 participantes após a vacinação, durante a avaliação de rotina de doença febril no prazo de 30 dias após vacinação. A viremia vacinal foi observada principalmente após a D1 e em função do sorotipo 2.



De acordo com os dados de seguimento de dois anos após a vacinação, ocorreram três óbitos. Nenhum foi considerado como relacionado ao produto em investigação ou a quaisquer procedimentos de estudo pelos investigadores ou pelo patrocinador. Nesse período, as taxas de ESAVIG foram novamente semelhantes entre os grupos: 2,0% no grupo da vacina e 2,3% no grupo placebo. Da mesma forma, nenhum evento foi apontado como relacionado a procedimentos de estudo ou ao produto.

Os dados de seguimento de três anos após a administração da segunda dose da vacina não identificaram riscos importantes de segurança. As taxas de notificações de ESAVIG foram de 2,9% entre os que receberam a vacina e 3,5% entre os que receberam placebo. Além disso, aconteceram sete mortes (cinco no grupo da vacina e dois no placebo). Nenhum dos óbitos ou ESAVIG foram considerados relacionados à vacina do estudo.

Após 4,5 anos de seguimento (final da Parte 3), não houve evidência de aumento de risco para dengue ou risco aumentado de hospitalização em indivíduos que receberam a vacina.

Indicação

A QDenga® é indicada para a prevenção da dengue causada por qualquer sorotipo do vírus em indivíduos dos 4 aos 60 anos de idade, tanto soronegativos como soropositivos para dengue.

Administração e esquema vacinal

Deve ser administrada por via subcutânea, na dosagem de 0,5 ml, em um regime de duas doses (0 e 3 meses).



Não deve ser administrada por injeção intravascular, intradérmica ou intramuscular.

Não há necessidade de comprovação sorológica como condição para a vacinação.

Contraindicações

- Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação ou após dose anterior de QDENGAR[®];
- Imunodeficiências primárias ou adquirida, incluindo terapias imunossupressoras;
- Pessoas que vivem com o vírus HIV, sintomáticas ou assintomáticas, quando acompanhada por evidência de função imunológica comprometida;
- Gestantes;
- Mulheres amamentando lactentes de qualquer idade.

Precauções

- A vacinação deve ser adiada na presença de doença febril aguda moderada a grave. A presença de uma infecção leve não impõe adiamento da vacinação;
- Não há dados sobre o uso em pessoas acima de 60 anos de idade;
- Dados em menores de 4 anos demonstraram pouca eficácia, razão pela qual a vacina não está recomendada para essa faixa etária;



- Dados de eficácia são limitados em pacientes com condições médicas crônicas;
- A exemplo do preconizado para outras vacinas atenuadas, mulheres em idade fértil e com potencial para engravidar devem ser orientadas a evitar a gestação por um mês após a vacinação;
- Como não se sabe se o vírus vacinal é excretado no leite humano, não é possível excluir o risco de transmissão para recém-nascidos ou lactentes de qualquer idade. A vacina, portanto, está contraindicada durante a amamentação;
- Por tratar-se de vacina atenuada, para pacientes que receberam ou recebem tratamento com imunoglobulinas ou hemoderivados contendo imunoglobulinas, é necessário respeitar três meses (mínimo de pelo menos seis semanas) após o término do tratamento, a fim de evitar a neutralização dos vírus contidos na vacina. De qualquer forma, a indicação deve respeitar a recomendação do médico assistente, pois os intervalos podem variar de acordo com o produto usado nas transfusões;
- Para pacientes que receberam tratamento imunossupressor, o intervalo entre a suspensão do tratamento e a administração da vacina também pode variar, a depender do produto utilizado. A decisão sobre o momento mais oportuno para a vacinação fica a critério médico.



Administração concomitante com outras vacinas

Estudos realizados com as vacinas Hepatite A e Febre Amarela demonstram segurança na aplicação concomitante com a QDENGGA®.

Embora a resposta de anticorpo contra a dengue tenha sido reduzida após a administração concomitante de QDENGGA e a vacina Febre amarela, a significância clínica desse achado é desconhecida.

A aplicação concomitante com outras vacinas fica a critério médico.

Perguntas frequentes

É preciso solicitar sorologia como condição para vacinar com QDENGGA®?

Uma vez que os dados demonstraram segurança também em indivíduos soronegativos, não há necessidade de comprovação de serostatus antes da vacinação.

Após infecção por dengue, qual intervalo deve ser respeitado para a administração da vacina?

Não existem dados de estudos sobre a administração da vacina após infecção por dengue. Entretanto, participantes do ensaio clínico que contraíram dengue entre a primeira e a segunda doses não sofreram qualquer impacto com a manutenção do esquema vacinal, e a infecção entre as doses não foi contraindicação para manutenção do esquema.



O CDC recomenda, a exemplo da vacina anteriormente disponível (Dengvaxia®), produzida pela Sanofi), aguardar pelo menos seis meses após a infecção para iniciar o esquema vacinal.

O artigo "When Can One Vaccinate with Live Vaccine after Wild-Type Dengue infection?", de Guy e colaboradores, concluiu que: o esquema vacinal não deve ser iniciado antes de um mês após a infecção, após três meses é esperado algum benefício com a vacinação e após seis meses não é esperada interferência na indução de resposta.

Há risco de ADE (Antibody-dependent enhancement), fenômeno de aumento da gravidade da infecção mediada por anticorpos, após a vacinação em indivíduos previamente soronegativos?

Após 4,5 anos de acompanhamento do estudo TIDES, não houve evidências de exacerbação de doença ou aumento do risco de hospitalização em participantes soronegativos que receberam a vacina.

Como explicar a falta de eficácia para os sorotipos DENV-3 e DENV-4 na população previamente soronegativa?

Análises complementares são necessárias para melhor avaliação do padrão de resposta para DENV-3 em indivíduos previamente soronegativos. Com relação ao DENV-4, o número insuficiente de casos não permitiu análise estatística significativa que pudesse demonstrar a eficácia.

De qualquer forma, os sorotipos circulantes no Brasil nos últimos anos são o DENV-1 e o DENV-2, para os quais a eficácia está claramente demonstrada.



Uma vez que os estudos demonstraram queda da eficácia com o passar do tempo, será necessário dose de reforço?

Apesar da perda de eficácia, foi demonstrada manutenção contra hospitalizações por DCV (84.1%) e casos de DCV (61.2%) por até 54 meses após segunda dose, ou seja, não há no momento evidências que indiquem a necessidade de dose de reforço. De qualquer forma, a extensão do estudo TIDES avaliará o benefício clínico de uma dose de reforço, com acompanhamento por mais 2 anos.

É possível vacinar pessoas com mais de 60 anos?

Os ensaios pré-licenciamento da vacina não incluíram indivíduos com mais de 60 anos, portanto, não há dados para esta faixa etária. O laboratório fabricante, contudo, planeja a avaliação a partir do acesso a dados de imunogenicidade e segurança nessa população.

Atualmente, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), agência regulatória da Argentina, aprovaram o uso de QDENGGA® a partir de 4 anos, sem limite superior de idade, considerando os potenciais benefícios da vacina nessa população (idosa, com comorbidades), em geral mais suscetível às formas graves da doença.

Assim, a recomendação para indivíduos 60+ deve ser encarada como uma indicação "*off label*", a critério médico, respaldada pela aprovação por outras agências regulatórias, mas sem dados que atestem a segurança e a eficácia.



Se os estudos foram feitos com população de 4 a 16 anos, como saber se a vacina será eficaz em maiores de 16 anos?

Todo estudo clínico define a população a ser avaliada com base no perfil epidemiológico (incidência, prevalência, transmissão, soroconversão, etc) e no impacto da doença.

Além disso, como os estudos foram conduzidos em países endêmicos para a dengue e diante da necessidade de seguir as recomendações da OMS sobre a importância da avaliação de eficácia e segurança na população soronegativa (sem exposição previa ao vírus dengue), a inclusão de populações mais jovens aumentaria a chance de garantir um percentual mínimo de participantes soronegativos que garantisse a robustez estatística necessária.

A eficácia em pessoas entre 17 e 60 anos foi avaliada por meio da extrapolação dos dados de imunogenicidade nessas faixas etárias em comparação com a imunogenicidade verificada na faixa etária dos estudos (critérios de *immunobridging*). Na presença de mesmos patamares de anticorpos pressupõe-se que a eficácia será semelhante.

Qual o nível de proteção oferecido após a administração da primeira dose e por quanto tempo duraria?

Foi demonstrada eficácia de 81% após 30 dias da primeira dose da vacina, o que poderia justificar seu uso para indivíduos que vivem em áreas não endêmicas que vão visitar países endêmicos e não têm tempo para receber a segunda dose antes da viagem.



Mas a proteção de médio e longo prazo apenas foi demonstrada com o esquema preconizado de duas doses (intervalo de 3 meses), uma vez que 95% da população do estudo completou esse esquema.

Qual o percentual de soroconversão para cada um dos quatro sorotipos com apenas uma dose?

Os percentuais de soroconversão após uma dose foram de: 94% para DENV-1, 98,6% para DENV-2, 96,1% para DENV-3 e 90,5% para DENV-4. Entretanto, a taxa de soroconversão não está necessariamente associada à eficácia clínica e proteção contra a doença.



Referências

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova nova vacina contra a dengue. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue> .Março 2023.

World Health Organization. Fact Sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> . Março 2023.

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 01 de 2023, Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-01/view> . Janeiro 2023.

Biswal S, *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med.* 2019; 2019;381:2009-2019.

Biswal S, *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomized, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020. 2020;395:1423-1433.

Tricou, V. Efficacy and Safety of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine Candidate (TAK-003) After 4.5 Years of Follow-Up. Presented at the 8th Northern European Conference of Travel Medicine; June 2022.

Huang CY-H, *et al.* Genetic and phenotypic characterization of manufacturing seeds for tetravalent dengue vaccine (DENVax). *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2243.



ClinicalTrials.gov. Efficacy, Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children (TIDES). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927?term=TIDES%5C&dr aw=2%5C&rank=7>

Knowlton K, et al. Mosquito-Borne Dengue Fever Threat Spreading in the Americas. The Natural Resources Defense Council (NRDC). 2009.

World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>

Guzman MG, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*. 2010;8:S7-S16. <https://www.nature.com/articles/nrmicro2460>

Chan E, et al. Using web search query data to monitor dengue epidemics: a new model for neglected tropical disease surveillance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1206.

Centers for Disease Control and Prevention. About Dengue: What you need to know. <https://www.cdc.gov/dengue/about/index.html>. June 2023.

Srikiatkachorn Anon, et al. Dengue—How Best to Classify It. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 53, Issue 6, 15 September 2011, Pages 563–567. <https://academic.oup.com/cid/article/53/6/563/356372> .

Brady O J, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PloS Negl Trop Dis*. August 7, 2012. <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001760>



EMA. Qdenga (dengue tetravalent vaccine [live, attenuated]) An overview of Qdenga and why it is authorised in the EU. December 2022.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/qdenga-epar-medicine-overview_en.pdf

EMA. Summary of product characteristics.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf

Guy B, et al. When Can One Vaccinate with Live Vaccine after Wild-Type Dengue infection. NIH. Vaccines (Basel) 2020 Jun; 8(2): 174.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349415/>